

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

LACTONAS SESQUITERPENICAS DEL GENERO *Parthenium*

ACTIVIDAD BIOLOGICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

presenta:

LETICIA CONCEPCION RODRIGUEZ LAZCANO

1 9 8 5



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Hoja No.
Introducción.....	8
I. Generalidades.....	10
II. Actividad biológica de las lactonas sesquiterpénicas....	20
A. Actividad antitumoral y citotóxica.....	20
B. Actividad inhibidora del crecimiento microbiano (antibiótica).....	22
C. Actividad esquistosomicida.....	24
D. Actividad molusquicida.....	25
E. Actividad insecticida.....	25
F. Actividad fitotóxica.....	30
G. Dermatitis alérgica por contacto en humanos.....	31
G.1 Dermatitis causada por <i>Parthenium argentatum</i> (Guayule)..	33
H. Toxicidad en vertebrados.....	34
III. Resumen.....	39
Conclusión.....	41
Bibliografía.....	42

INTRODUCCION

En este trabajo de revisión bibliográfica sobre la actividad biológica de las lactonas sesquiterpénicas de los años de 1980 a 1984 se han incluido algunas de las más importantes citas bibliográficas de años anteriores.

En México el interés por los productos naturales de origen vegetal data desde la época prehispánica y se les usaba con fines medicinales e industriales. Con el correr de los años el interés por el estudio de estos productos no ha disminuído sino que se ha incrementado debido a la actividad biológica de las lactonas sesquiterpénicas y se han realizado estudios en países del primer mundo como lo son: Estados Unidos, Japón y la URSS.

El aislamiento y la identificación de los metabolitos secundarios de las plantas que los caracterizan constituye un amplio campo dentro del conocimiento de la química orgánica. Los trabajos realizados en nuestro país sobre las lactonas sesquiterpénicas (principalmente enfocados al punto de vista fitoquímico) implican un notable aporte al saber universal.¹

Las lactonas sesquiterpénicas contienen como grupo funcional principal en su estructura: una γ -lactona α,β -insaturada, la cual, en estudios recientes, ha mostrado estar directamente asociada con actividad antitumoral, citotóxica, anticancerígena, antibacteriana, fungicida, fitotóxica, esquistosomicida, molusquicida, insecticida, y como causante de la dermatitis alérgica por contacto en humanos.

Las actividades biológicas anteriormente citadas no se cubren todas por las lactonas sesquiterpénicas del género *Panthenium*. Con el objeto de dar una visión más amplia de la acción biológica de estas sustancias se abordarán todas las antes mencionadas.

El estudio de este apasionante campo proveerá de útil información para la comprensión del papel adaptativo de estos compuestos en las plantas y contribuirá a la visión general de sus actividades en disciplinas como la medicina, agricultura, farmacología y botánica.

I. GENERALIDADES

Las plantas llevan a cabo la síntesis de sus productos metabólicos de una manera sorprendente, porque el material de iniciación, la materia prima que utilizan, son sustancias simples: agua, dióxido de carbono, nitrógeno (elemental y en sales orgánicas), compuestos fosforilados y un número de sales inorgánicas en pequeñas cantidades.

El primer proceso fotosintético natural es la fotosíntesis, por medio del cual las plantas verdes utilizan la energía del sol para la producción de compuestos orgánicos a partir de dióxido de carbono. Los productos iniciales de la fotosíntesis son los carbohidratos, los cuales conducen a la formación de una agrupación de compuestos orgánicos de pesos moleculares bajos y estructuras simples. Entre estos están los azúcares comunes, ácidos carboxílicos de bajo peso molecular y aminoácidos. Estas sustancias simples y universalmente distribuidas están formadas en y dentro de las transformaciones que se describen como procesos metabólicos primarios. Ellos constituyen la materia prima de síntesis para especificidad y control genético de reacciones catalizadas enzimáticamente que conducirán a la formación de compuestos complejos que caracterizan al metabolismo secundario de las plantas.¹⁶⁷ Esquema 1.

Las lactonas sesquiterpénicas (LST) son productos naturales, metabolitos secundarios y se han encontrado principalmente en extractos de flores y partes aéreas de la Familia *Compositae*. Son también, sustancias incoloras, amargas, relativamente estables, lipofílicas y se derivan biogenéticamente del trans-trans pirofos-

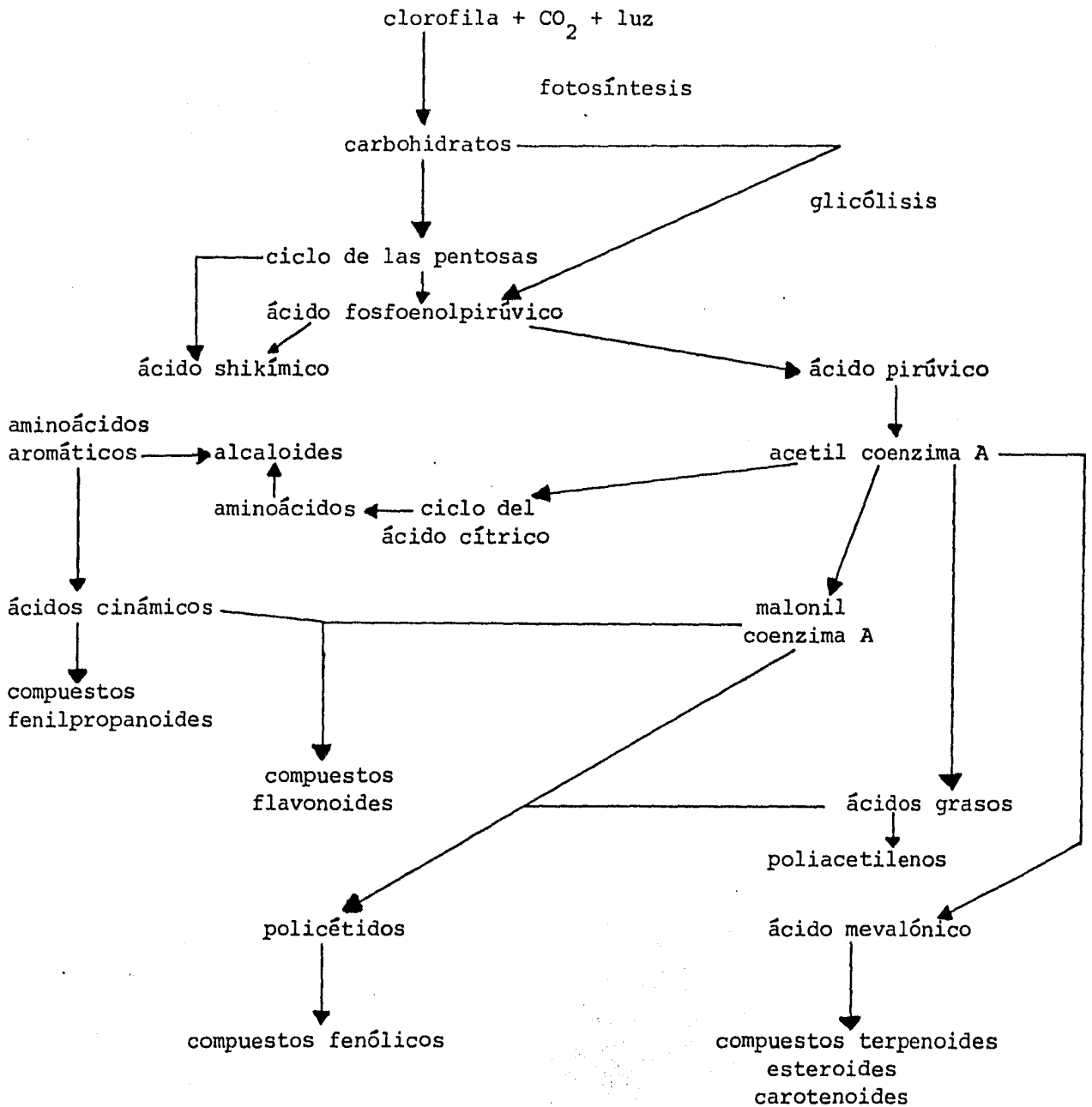
fato de farnesilo siguiendo ciclizaciones y modificaciones oxidativas subsecuentes (esquema 2). Y cuantos más pasos biogénéticos requiere su formación son más características, lo que les da un valor quimiotaxonómico. La mayoría de los tipos de lactonas que resultan de estas ciclizaciones se clasifican primariamente sobre la base de sus esqueletos carbocíclicos como: germacranólidas, elemanólidas, eudesmanólidas, eremofilanólidas, guayanólidas, secoguayanólidas o xanthanólidas, pseudoguayanólidas y secopseudoguayanólidas (esquema 3). El sufijo ólida hace referencia al grupo lactona. ^{5,167} De las diferentes especies de *Parthenium* (esquema 4) se han aislado treinta y nueve LST del tipo de esqueleto de pseudoguayanólida y xanthanólida únicamente (estr. I-XXXIX). ¹⁶⁸

La lactona α, β -insaturada, directamente asociada con la actividad biológica, se encuentra unida cis o trans a las posiciones C₆-C₇ o bien C₈-C₇, del esqueleto carbonado cíclico. Las modificaciones estructurales del esqueleto básico del terpeno, implican la incorporación de un anillo de époxido, grupos hidroxilo (generalmente esterificados) y/o un ácido o bien un átomo de halógeno unido covalentemente. ⁵⁻⁶

Cada especie de planta produce generalmente un solo tipo de esqueleto, con variaciones oxidativas sobre ese esqueleto, aunque pueden presentar considerables variaciones intraespecíficas en las estructuras de las LST. El porcentaje de lactona obtenido puede variar en una especie, de 0.001% a 5% de su peso seco. ⁵⁻⁶

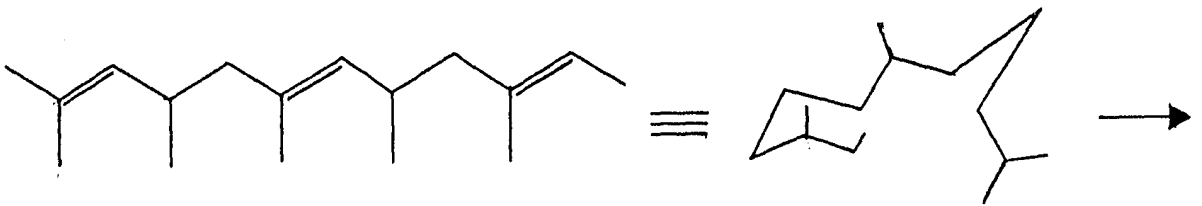
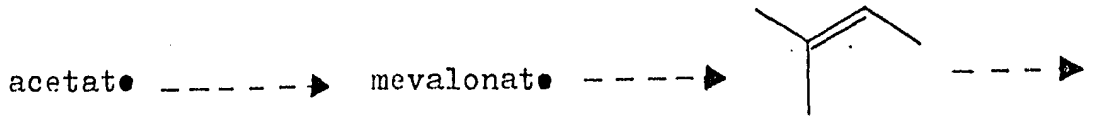
Las LST son constituyentes comunes de un gran número de géneros de la Familia *Compositae*, aunque también han sido reportadas algunas que ocurren esporádicamente en las Familias *Illiciaceae*,

Cortiriaceae, *Magnoliaceae*, *Lauraceae*, *Winteraceae*, *Umbeliferaceae*, *Minispermaceae* y *Acanthaceae*;^{5,6} así como algunas especies de hepáticas.^{5,9-15}

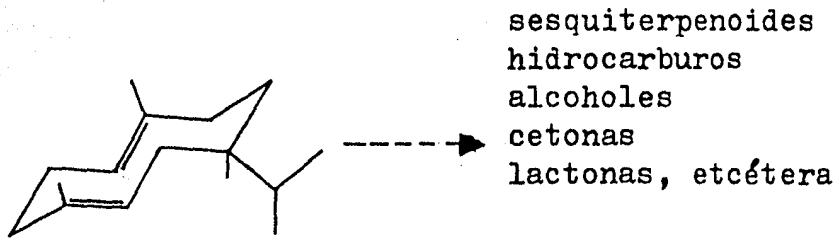


Esquema 1

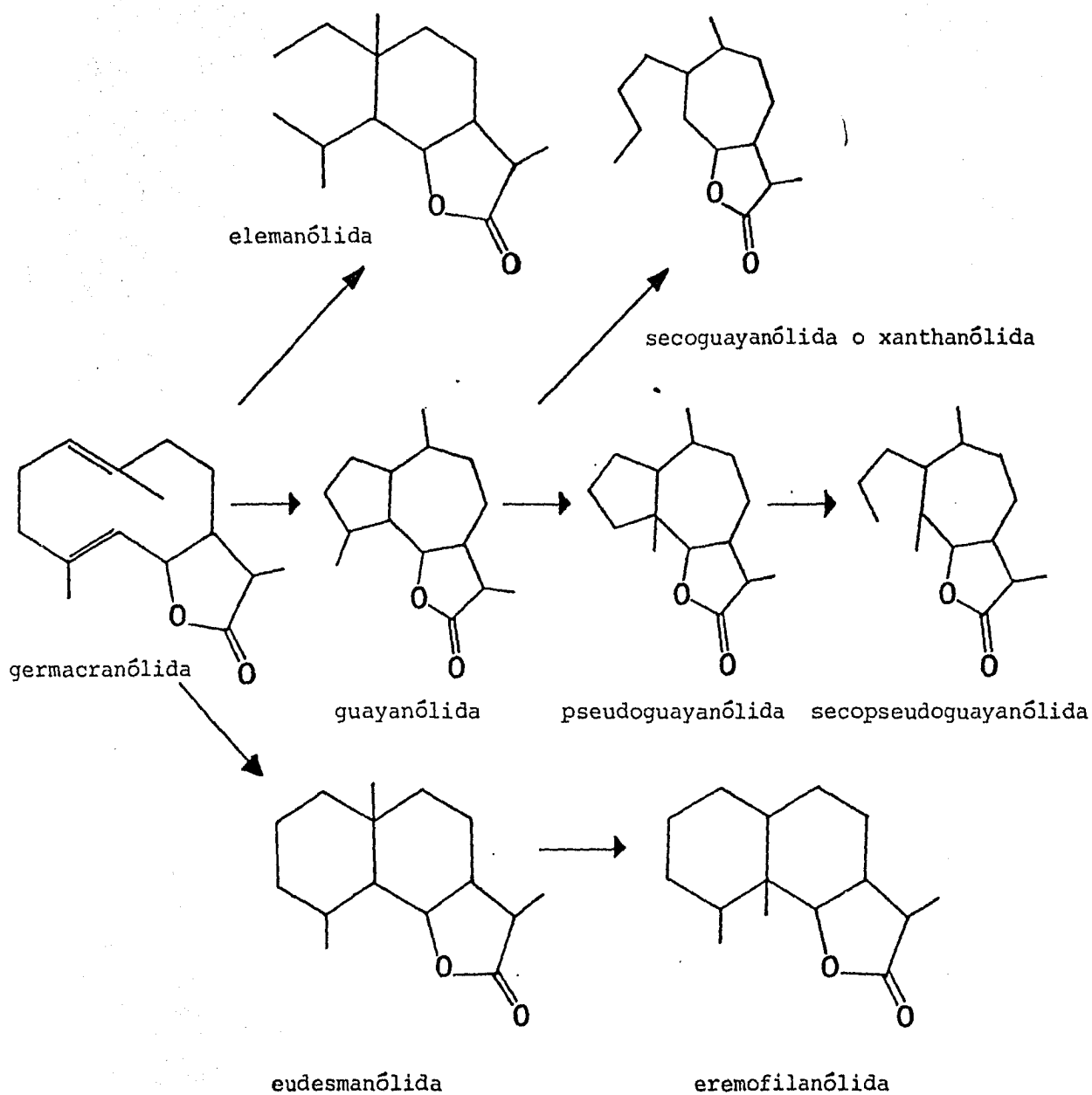
Esquema 2



pirofosfato de farnesilo



Esquema 3



Relaciones biogénicas entre germacranólidas y otros tipos de estructuras.

Esquema 4

Género *Parthenium*
 Subtribu *Ambrosiinae*
 Tribu *Heliantheae*
 Familia *Compositae*

El género es nativo del Hemisferio Occidental. Se divide en cuatro secciones por su tamaño y forma de vida; la mayoría de sus especies crecen silvestres en suelo mexicano.

1. *Partheniastrum*.
2. *Bolophytum*.
3. *Argyrochaeta*.
4. *Parthenichaeta*.

Sección *Partheniastrum*:

P. integrifolium.
P. hispidum.
P. hispidum var. *auriculatum*.

Sección *Bolophytum*:

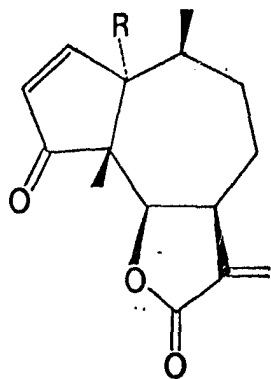
P. alpinum.
P. alpinum var. *tetraneuris*.
P. ligulatum.

Sección *Argyrochaeta*:

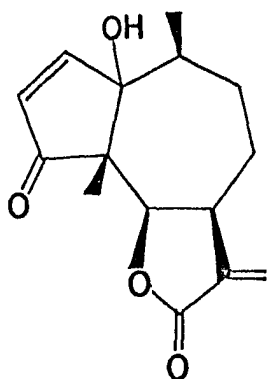
P. hysterochorus.
P. bipinnatifidum.
P. glomeratum.
P. confertum.
P. densipilum.
P. confertum var. *microcephalum*.
P. confertum var. *divaricatum*.
P. confertum var. *lyratum*.

Sección *Parthenichaeta*:

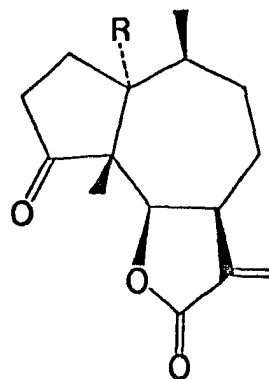
P. fruticosum.
P. fruticosum var. *trilobatum*.
P. tomentosum.
P. tomentosum var. *stramonium*.
P. shottii.
P. cineraceum.
P. incanum.
P. argentatum.
P. rollinsianum.



I partenina R=OH



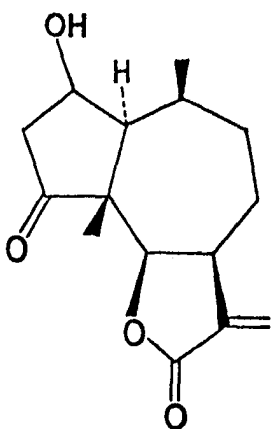
III himenina



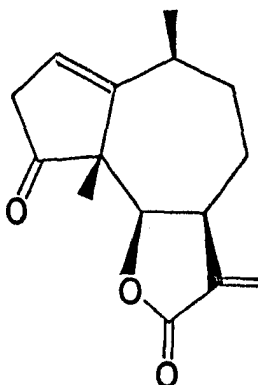
IV coronopilina R=OH

II ambrosina R=H

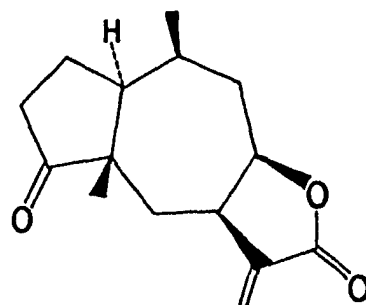
V damsina R = H



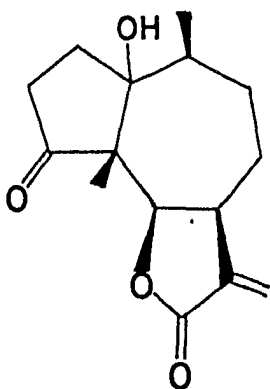
VI bipinnatina



VII neoambrosina

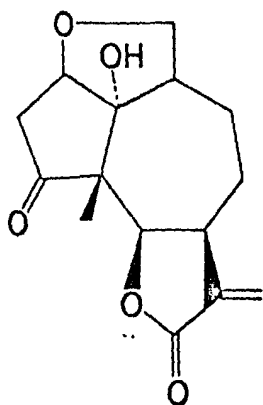


VIII confertina

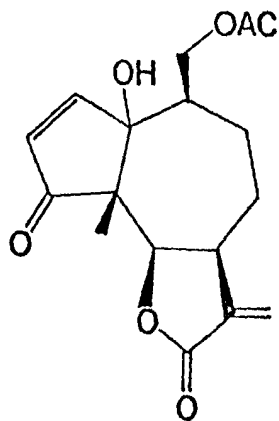


IX damsinol

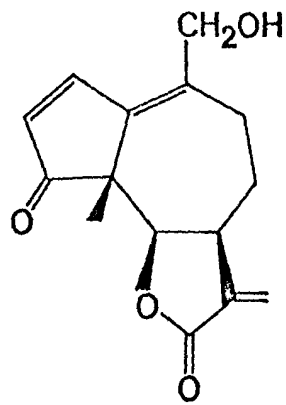
Estructuras del género *Parthenium*.



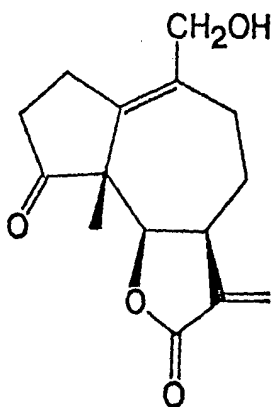
X conchosina A



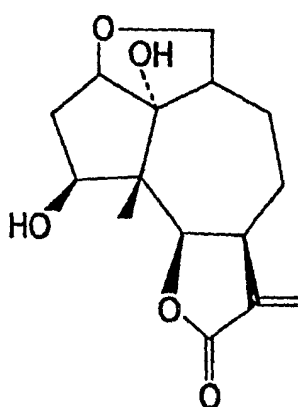
XI conchosina B



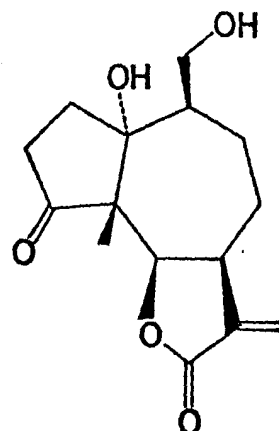
XII conchosina C



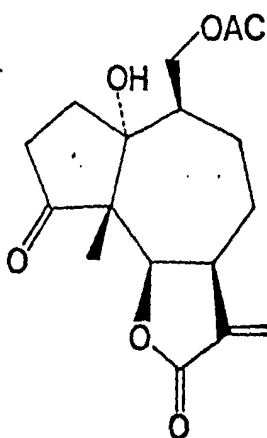
XIII conchosina D



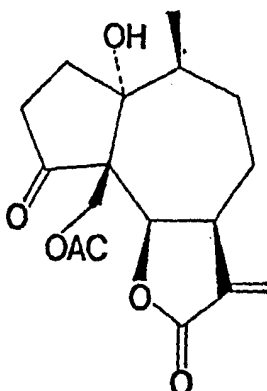
XIV conchosina E



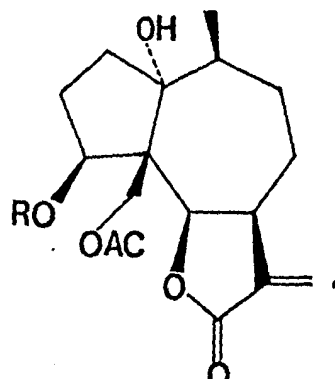
XV conchosina F



XVI tetraeurina A



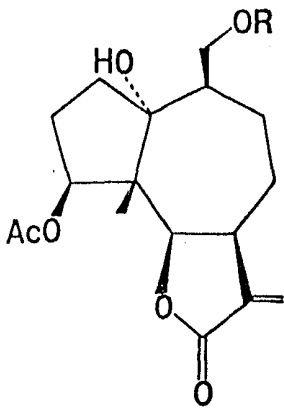
XVII tetraeurina B



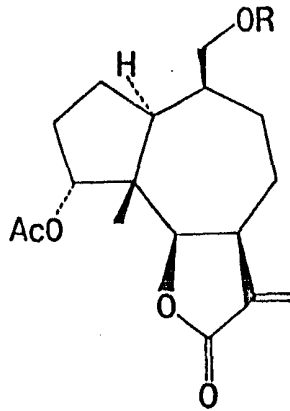
XVIII tetraeurina C
R = Ac

XIX tetraeurina D
R = H

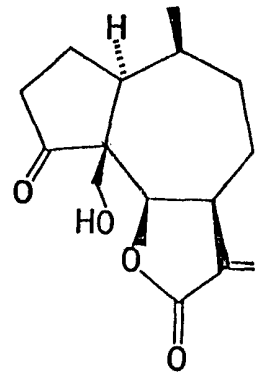
Estructuras del género *Parthenium*.



XX tetraeurina E, R=H

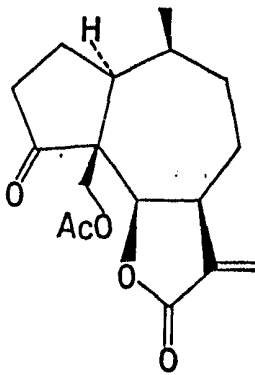


XXII histerina, R=H

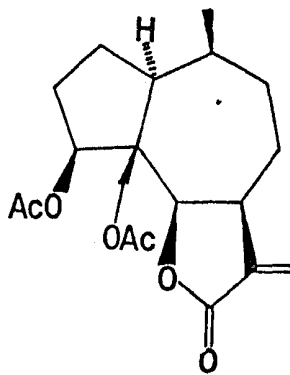


XXIV cineracina A

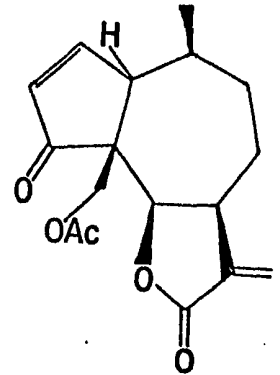
XXI tetraeurina F, R=Ac

XXIII acetato de histerina
R=Ac

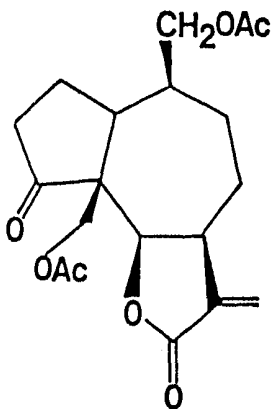
XXV ligulatina B



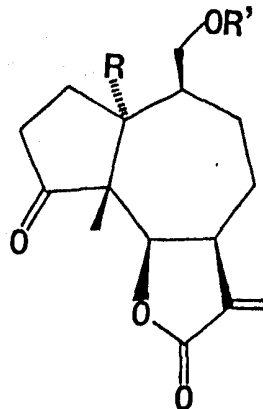
XXVI ligulatina C

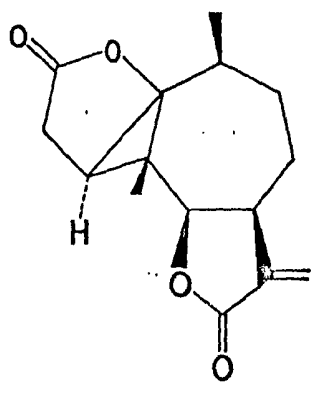


XXVII oaxacina

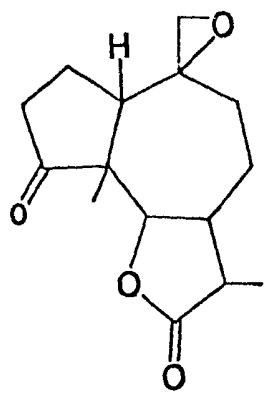


XXVIII ligulatina A

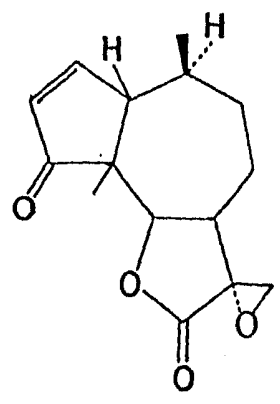
XXIX chiapina A, R =H, R'=COCH(CH₃)₂XXX chiapina B, R=OH, R'=COCH(CH₃)₂Estructuras del género *Parthenium*.



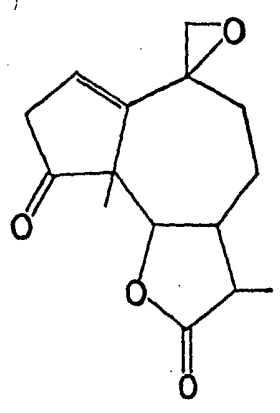
XXXI confertidiólida



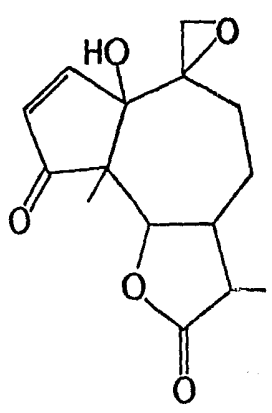
XXXII estramonina A



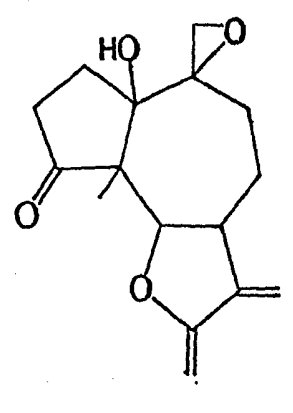
XXXIII estramonina B



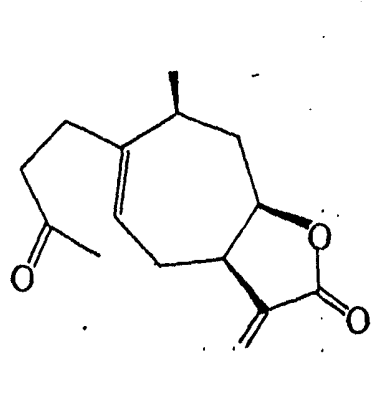
XXXIV estramonina C



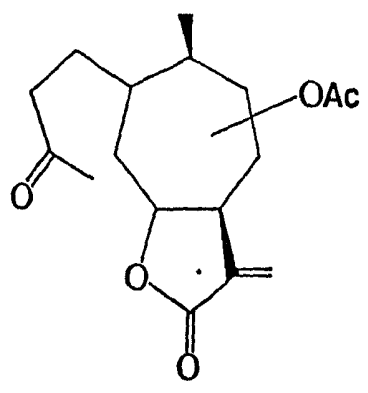
XXXV estramonina D



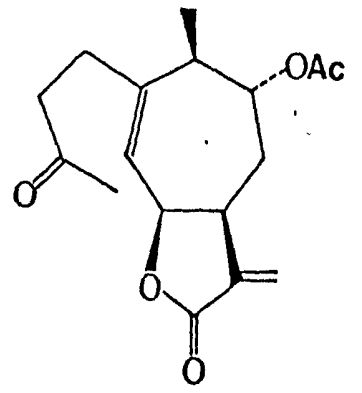
XXXVI estramonina E



XXXVII tomentosina



XXXVIII fruticosina



XXXIX acetil ivalbatina

Estructuras del género *Parthenium*.

II. Actividad biológica de las lactonas sesquiterpénicas, (LST).

Las lactonas sesquiterpénicas presentan las siguientes acciones biológicas:

Actividad antitumoral y citotóxica,
actividad inhibidora del crecimiento microbiano (antibióticos),
actividad esquistosomicida.
actividad molusquicida,
actividad insecticida,
actividad fitotóxica,
dermatitis alérgica por contacto en humanos
toxicidad en vertebrados.

A. Actividad antitumoral y citotóxica.

Los extractos de plantas que presentan actividad antineoplásica (anticáncer) han recibido una atención considerable, particularmente en las dos últimas décadas, como lo demuestran los numerosos trabajos realizados sobre el tema.^{5,7,8,16-61}

En revisiones anteriores de agentes antineoplásicos de plantas, se menciona una gran cantidad de LST que han sido evaluadas por su potencial inhibidor contra numerosos sistemas tumorales.^{5,7,8,16} Se ha encontrado que todas las LST conocidas, que presentan actividad citotóxica, contienen una función γ -lactona además de contener, en la mayoría de los casos, un metileno exocíclico, el cual eleva la citotoxicidad de las LST que lo contienen.^{5,8,17,19,38}

Dentro del género *Parthenium* encontramos dos lactonas sesquiterpénicas que presentan actividad antitumoral y citotóxica:

a) Conchosina A (X)

Planta de origen: *Parthenium confertum*.

Sistema de tumor: H.EP-2/L-929.

H.EP-2 = carcinoma epidérmico de laringe.

L-929 = fibroblastos derivados de tejido conectivo murino.²⁰

b) Partenina (I)

Planta de origen: *Parthenium hysterophorus*.

Sistema de tumor: P-815/M-1/L-1210.

P-815 = mastocytosoma.

M-1 = rhabdomiosarcoma de ratón.

L-1210 = Leucemia.²⁰

La estructura y la reactividad de esas lactonas sesquiterpénicas, ha podido asociarse con la alquilación selectiva de los grupos nucleofílicos en enzimas que controlan la división celular (por ejemplo sulfhidril enzimas). Varios trabajos han demostrado que el anillo de la ciclopentenona proporciona a la γ -lactona α, β -insaturada mayor capacidad para alquilar los grupos sulfhidri-
lo, y esta actividad está relacionada con el mecanismo de acción de LST usadas como agentes antitumorales. En otros estudios sistemáticos se reveló la importancia de algunos hemiacetales unidos a las LST para elevar la actividad antitumoral.¹⁷⁻¹⁹

Estudios recientes del efecto de las LST citotóxicas y anti-tumorales sobre DNA, han puesto de manifiesto que es la alquilación del DNA la base molecular de la actividad biológica de estos compuestos.³⁶⁻³⁷

Recientemente se han realizado estudios con la partenina (I), en los que se ha demostrado que puede tener propiedades de inhibición de la función cardíaca, por una posible acción sobre la función neuromuscular de los grupos sulfhidrilo libres.⁴⁸

Algunas pseudoguayanólidas y germacranólidas han sido probadas como agentes antihiperlipidémicos en ratones.⁵¹ Las enzimas responsables de la síntesis de lípidos, portadoras del grupo sulfhidrilo, como lo son la Acetil CoA, citrato liasa, Acetil CoA sintetasa, β -hidroximetilglutarato-CoA, se inhiben *in vivo* por esos agentes. Se sugiere, como en otros casos,^{5,8,17-19} que las LST alquilan los grupos sulfhidrilo de las enzimas por una rápida adición del tipo Michael. La α -metilén γ -lactona, el anillo ciclo-pentenona α,β -insaturado y el sistema α -epóxidociclopentanona de esos compuestos, parecen ser los responsables de la disminución de los lípidos séricos.⁵¹

B. Lactonas sesquiterpénicas como inhibidoras del crecimiento microbiano (antibióticos).

Algunas LST han mostrado poseer propiedades antibacterianas y fungicidas.⁵ Las germacranólidas, mikanólida (XL) y dihidromikanólida, de *Mikania monagasensis* inhiben el crecimiento en cultivo de la bacteria *Staphylococcus aureus* y también de la levadura *Candida albicans*. La helenalina (XLI), una helenanólida común en especies de *Helenium*, mostró actividad contra hongos patógenos humanos: *Trichophyton mentagrophites*, *Trichophyton acriminatum* y *Epidermophyton sp.* La partenina (I), principal lactona del *Parthenium hysterophorus* inhibe la germinación de esporangios y la movilidad de las zoosporas en la *Sclerospora graminicola*; así como también

presentó actividad contra el desarrollo de conidios de *Aspergillus flavus*.^{5,62} Otras LST inhiben el crecimiento del *Bacillus thuringiensis*.⁶⁴ Se ha demostrado que la carpesiolina (XLII), una pseudoguayanólida, inhibe el crecimiento de *Xanthomonas oryzae*.⁶⁵ La cromolaénida (XLIII) aislada de *Chromolaena glaberrina*, así como sus derivados, poseen actividad antibacteriana contra el *Staphylococcus aureus*.⁶⁶ En algunas guayanólidas se han encontrado propiedades antibacterianas.⁶⁷⁻⁷⁰ La angeloilcumambrina-B (XLIV), aislada del *Chrysanthemum ornatum*, muestra actividad contra la *Escherichia coli*, el *Staphylococcus pyogenes*, el *Mycobacterium smegmatis* y la *Candida albicans*.⁷⁰ La niveusina (XLV), y la 15 hidrox-3 dehidro-desoxyfruticina (XLVI), aisladas del *Helianthus annuus*, tienen actividad contra el *Bacillus brevis*, así como contra el hongo *Eremothecium ashbyi*.⁵⁹

Se realizaron estudios sobre la relación estructura-actividad antibacteriana, los cuales indicaron que la lactona α, β -insaturada es uno de los requerimientos estructurales para la actividad antimicrobiana.^{62,63,72} Estudios similares se realizaron sobre la cnicina (XLVII'), la cual ha mostrado tener amplias propiedades antibacterianas.⁶³

Algunas bacterias se han estudiado por su genotoxicidad. En un estudio con seis cepas de *Bacillus subtilis*, se ha encontrado que la himenovina (XLVIII') causa daños letales en las cepas rec-8 y mc-1, mientras que la helenalina los causa en cepas rec E4 y c-1.⁷¹

Estos resultados muestran que existe afinidad entre la actividad antibacteriana y la presencia de la α -metilén γ -lactona de

esos compuestos. Se ha postulado que la inhibición del crecimiento de los microorganismos se causa mediante la alquilación selectiva de sus centros nucleofílicos, por ejemplo en los grupos sulfhidrilo.⁶⁶

Recientemente, se han realizado extensos trabajos con LST en bacterias y hongos y se ha puesto de manifiesto la presencia de ciertos grupos funcionales para la actividad antimicrobiana; sin embargo, se requieren grupos funcionales diferentes por las diversas clases de esqueletos de las LST para actuar sobre distintos tipos de microorganismos. Además, algunos grupos funcionales elevan la actividad de los compuestos que los contienen, mientras otros la reducen. Estos resultados indican que no hay una simple relación general entre la actividad antimicrobiana de las LST y su estructura química.⁷²

C. Actividad esquistosomicida.

El aceite de la madera de los árboles brasileños *Eremanthus elaeagnus*, *Vanillosmopsis erythropoa* y *Mosquina velutiva* (Compositae), inhibe la penetración de las cercarias del tremátodo *Schistosoma mansoni* a la piel. Análisis de los aceites de estas maderas indican que las LST como la eremantina (XLVII), la germacranólida costunólida (XLVIII) y la β -ciclocostunólida, son los principios activos.⁵ También la goyazensólida (XLIX), una germacranólida aislada del *Eremanthus goyazensis*, ha mostrado tener propiedades esquistosomicidas.⁷³ La dihidro- α -ciclocostunólida, la cual carece del grupo metileno exocíclico en el anillo de la lactona fue inactiva. Se sugiere que la actividad esquistosomicida

de las LST, también esté relacionada con la alquilación de los grupos sulfhidrilo en enzimas de las cercarias.

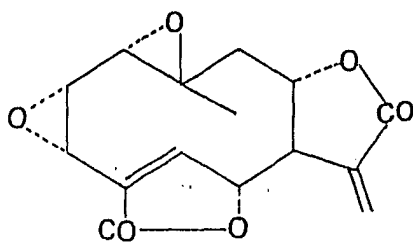
D. Actividad molusquicida.

Se ha demostrado también el potencial molusquicida de diferentes LST entre ellas la helenalina (XLI), particularmente, contra *Biomphalaria havanensis* Pfeiffer, un caracol -huésped intermedio- susceptible de infección por miracidia -embrión ciliado- del tremátodo *Schistosoma mansoni*. La helenalina fue la sustancia más potente contra los moluscos.¹⁷¹

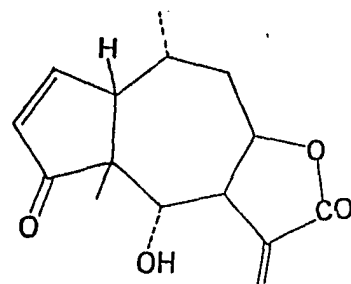
E. Actividad insecticida.

Un grupo diverso de sustancias químicas naturales se producen en las plantas de tierra árida. Entre estos productos naturales, los cuales se almacenan en los tricomas, se encuentran las LST, alcaloides, fenoles y aminas. Algunos de estos compuestos previenen la pérdida de agua a través de la cutícula y, probablemente, protegen a la planta de daños por radiación excesiva. Otro importante papel ecológico de los metabolitos secundarios es la defensa contra insectos fitófagos y patógenos. Investigaciones fitoquímicas recientes indican que los cromenos (L), quinonas preniladas (LI) y sesquiterpenos esterificados con ácidos aromáticos (LII), son excelentes repelentes y en algunos casos citotóxicos e inhibidores del crecimiento y desarrollo larval.¹⁶⁶

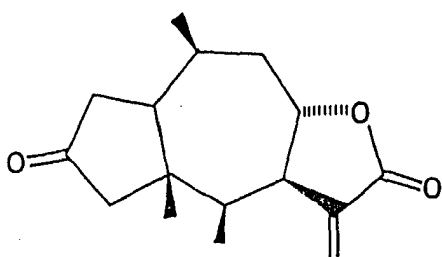
Otros estudios sobre las plantas del género *Vernonia* proporcionan evidencia experimental de que las LST (glaucólidas), de este género, otorgan resistencia a la planta a ser alimento de insectos.⁵ (LIII) glaucólida B.



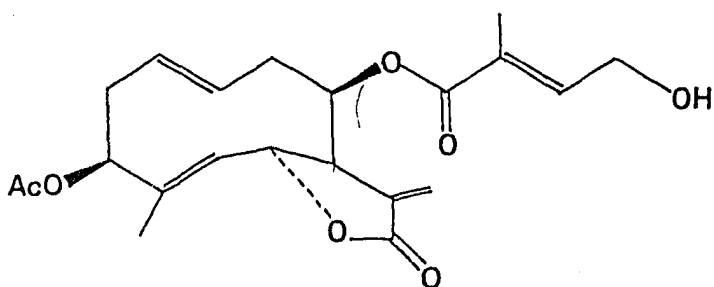
XL mikanólida



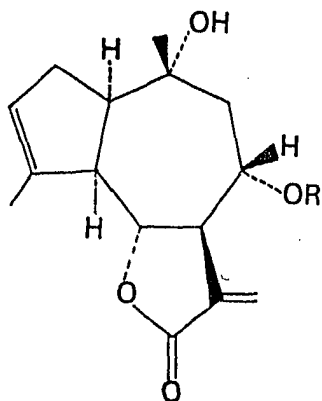
XLI helenalina



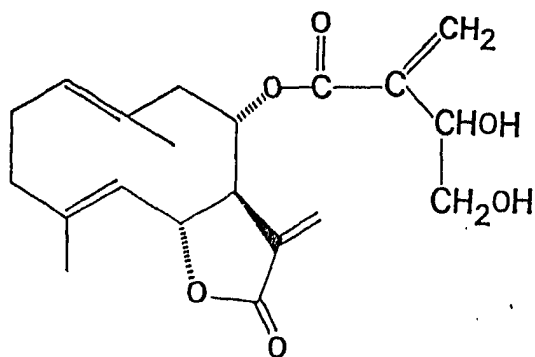
XLII carpesiolina



XLIII cromolaénida

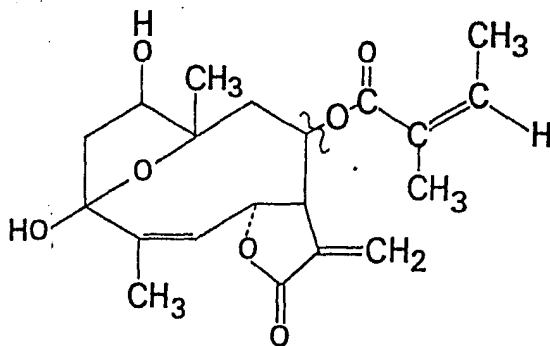


XLIV angeloilcumambrina B

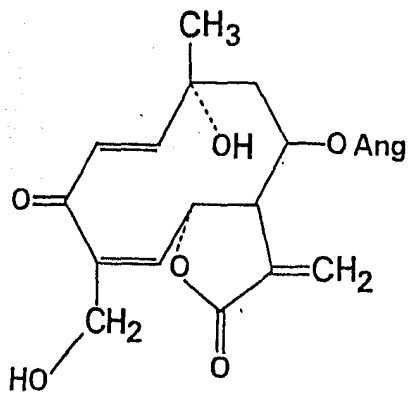


XLVII' cnicina

Lactonas sesquiterpénicas con actividad antimicrobiana.

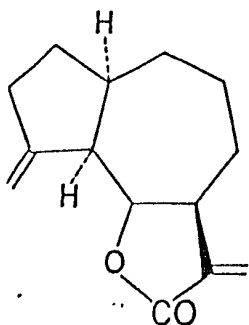


XLV \cong Niveusina C
(Spring et al, 1981)

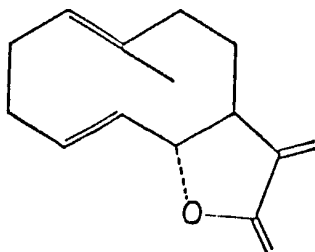


XLVI = 15 hidroxy-3dehidro-desoxyfruticina
(Spring et al, 1982)

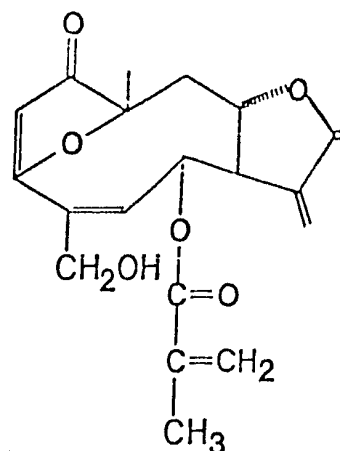
Lactonas sesquiterpénicas con actividad bactericida y
fungicida.



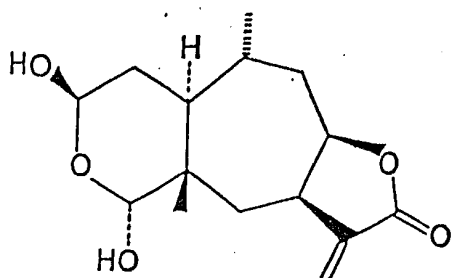
XLVII erematina



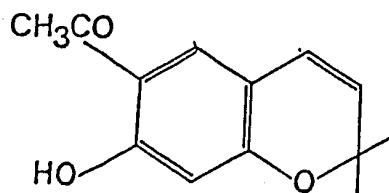
XLVIII costunólida



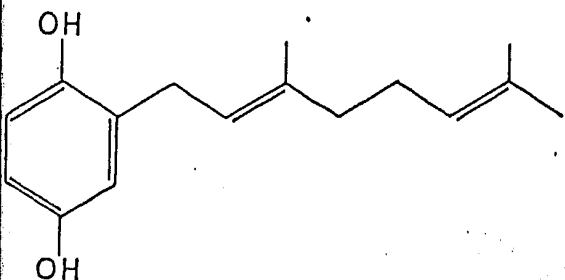
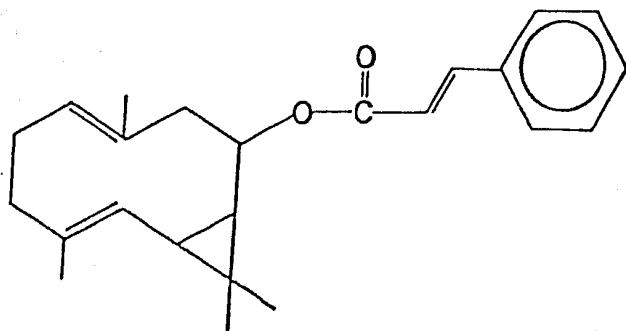
XLIX goyazensólida



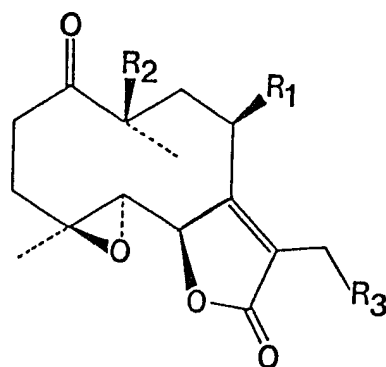
XLVIII' himenovina



L cromeno

LI geranylhidroquinona
quinona preniladaLII guayulina-A
sesquiterpeno esterificado

Estructuras de sustancias con propiedades genotóxicas e insecticidas.



LIII glaucólida B

Lactona sesquiterpénica repelente de insectos.

F. Actividad fitotóxica.

Una gran variedad de LST con diferente tipo de esqueleto se ha reportado por mostrar actividad reguladora del crecimiento en plantas.^{5, 104-105}

Algunas LST inhiben el desarrollo del crecimiento de los cultivos de Avena.^{5, 106-108} La annuitrina (LIV), una (LST) del *Helianthus annuus*, inhibe el crecimiento de un 10% a un 90% a los cultivos de Avena.¹⁰⁷ La heliangina (LV), principal LST del *Helianthus tuberosus*, inhibe el desarrollo de Avena, pero promueve la formación de las raíces adventicias en *Phaseolus*. La promoción de la formación de las raíces adventicias se reduce por la adición de cisteína o por la hidrogenación del grupo metileno-exocíclico.

La vernolepina (LVI), un agente antineoplásico de *Vernonia hymenolepis*, inhibe de un 20% a un 80% el crecimiento de los cultivos de trigo. Resultados similares se han reportado para la partenina (I) sobre *Phaseolus vulgaris* y en la planta de cosecha *Eleusine corocona*. Las LST como la arbusculina-A (LVII), achilina (LVIII), la desacetoxi matricarina (LIX), la matricarina (LX), las viscidulina-B (LXI) y C (LXII), obtenidas de *Artemisia tridentata* var. *vaseyana* y otras especies de este género, inhiben el crecimiento de las raíces secundarias, pero estimulan la respiración en la *Cucumis sativum*.⁵

En *P. hysterophorus*, los metabolitos secundarios, solubles en agua, -partenina (I) y coronopilina (IV)- juegan un importante papel, no sólo en alelopatía y defensa contra herbívoros predadores y enfermedades, sino también, como autotoxinas en la regulación

de la población y el tiempo de los procesos de germinación.¹⁷²

G. Dermatitis alérgica por contacto en humanos.

Algunas LST de las especies de las Familias *Compositae*, *Lauraceae*, *Magnoliaceae* y de la hepática *Frullania* (*Jubulaceae*), demuestran ser una clase importante de alérgenos causantes de dermatitis por contacto en humanos.^{5,9,10,74,75} Una gran cantidad de LST se utilizaron en experimentos para determinar su potencial alérgico, y la presencia de un α -metileno exocíclico de la γ -lactona, mostró ser el principal requisito para la producción de la dermatitis.^{5,74,79,80,85,91-94}

Una de las lactonas más estudiadas es la partenina (I), esta lactona parece ser el principal alérgeno en *Parthenium hysterophorus*,^{5,64} otras lactonas incluyendo la tetraneurina-A (LIII),⁷⁶ y la coronopilina (IV),⁷⁷ probablemente jueguen también un importante papel en la dermatitis causada por *Parthenium*. Esta hierba, extraordinariamente tóxica, es común en México, algunas islas del Caribe, Centroamérica, Sur de Estados Unidos y zonas de Argentina, Brasil y Bolivia. En 1956 se introdujo en la India, Africa y Australia.^{5,48,74,78-80} En ciertos lugares de la India, la dermatitis por contacto de *P. hysterophorus*, ha llegado a representar un importante problema de salud pública.^{5,74,81} Probablemente también en Africa y Australia sea problema, pero no se ha tenido noticias de ello.

Con estudios fitoquímicos detallados de *P. hysterophorus*, de plantas colectadas en la India, México, Australia y Sudamérica, se ha establecido la existencia de dos tipos de LST. Las plantas

de la India y México contienen partenina (I) como la principal LST; las plantas colectadas en Argentina, contienen himenina (III), un estereoisómero de la partenina.^{74,79,81} En ensayos con ambas LST, la partenina resultó ser mejor sensibilizador.⁷⁴

En un estudio clínico sobre dieciséis especies del género *Parthenium*, de Norte y Sudamérica y veinte LST de otras plantas de la Familia *Compositae*, se emplearon seis voluntarios que se conocían por su sensibilidad al contacto de las plantas y LST de esta Familia.⁸² Se observó una reacción positiva con quince de las dieciséis plantas ensayadas. El propósito de este estudio fue evaluar la estructura molecular y los requisitos inmunológicos de la dermatitis alérgica por contacto y evaluar, además, la sensibilidad cruzada en relación a la experiencia clínica.⁸² En este estudio la importancia del grupo metileno exocíclico se confirma como indispensable para la actividad biológica. Sin embargo, otras partes de la molécula probablemente jueguen un papel importante en la alergenicidad.^{74,82} En otros estudios sobre la partenina (I),^{85,88} se ha observado la sensibilidad cruzada en cobayos sensibilizados con esta lactona y se ha encontrado una relativa alta especificidad inmunológica para este hapteno de bajo peso molecular. La coronopilina (IV) y la damsina (V), muy similares a la partenina (I), también dan reacción positiva. Otras LST, estructuralmente relacionadas, tales como la dihidroisopartenina, la tetrahidropartenina, la tetraneurina A (XVI), la histerina (XXII), la helenalina (XLI) y la tenulina (LXIV), o la himenina (III) dan reacción negativa. Los resultados obtenidos también se pueden explicar desde el punto de vista inmunológico por la

formación de anticuerpos,^{85,89} además estas explicaciones también se aplican a los resultados de Schlewer y col.,⁹⁰ quienes examinaron la sensibilidad cruzada entre lactonas de *Frullania*. Resultados similares han sido obtenidos por Stampf y col.,⁹¹ al realizar pruebas de sensibilidad cruzada entre alantolactonas y otras LST análogas, tales como las isoalantolactonas.

Los cambios en la estereoquímica de la molécula de la partenina, tales como una diferente estereoposición de un grupo hidroxilo, permiten obtener una molécula con forma diferente y, además, una modificación de la reactividad. Esto ha sido observado en humanos sensibilizados con la partenina.⁹²

Otros estudios sobre la hipersensibilidad hacia las LST, en dermatitis por contacto hacia las partes florales del *Chrysanthemum dermatitis*, han dado resultados positivos.⁹³ También se ha estudiado la capacidad sensibilizadora de la helenina® (Sigma), extracto natural de la compuesta *Inula helenium* L., el cual contiene esencialmente alantolactona e isoalantolactona, obteniéndose resultados positivos.⁹⁴

G.1. Dermatitis causada por *Parthenium argentatum* (Guayule).

Aunque el *Parthenium argentatum* y sus constituyentes químicos no se han examinado aún clínicamente con respecto a su alergenicidad, Smith y Hughes (1983) reportaron un caso de dermatitis eritemovesicular debida al contacto de una planta identificada como la planta mexicana del hule. Un probable candidato en el guayule, responsable de la dermatitis, podrían ser las LST presentes en los tricomas.⁷⁴ Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el *P. argentatum* no contiene LST, pero aún así, produce reacciones

alérgicas en la piel de algunos individuos. Probablemente algunos sesquiterpenos como las guayulinas A y B sean las responsables de la dermatitis.¹⁷³

H. Toxicidad en vertebrados.

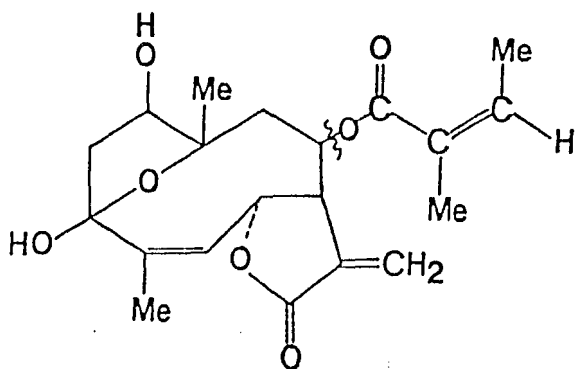
Se inició la investigación de las LST en México con el género *Helenium* por las interesantes propiedades de la planta llamada vulgarmente chapuz o rosilla (*Helenium mexicanum*). El sabor amargo de esta planta se transmite a la leche que dan las vacas que pastan en lugares en donde crece chapuz. El chapuz es, además, una planta con propiedades insecticidas y estornutatorias.¹

El envenenamiento del ganado al comer plantas amargas de la Familia *Compositae* se encuentra bien documentado en la literatura agrícola,^{5,95-97} entre ellas están, por ejemplo, varias especies del género *Helenium* e *Hymenoxys*. Aparentemente el *Helenium microcephalum* es una de las plantas más tóxicas de este grupo; tan sólo una cantidad de 2.5g/Kg de peso corporal, administrada oralmente, causa el envenenamiento y la muerte del ganado caprino y vacuno. La helenalina (XLI) es una de las principales LST aisladas de esta planta. Al estudiar *Helenium mexicanum* (Romo de Vivar y Romo, 1959 y 1961) se aisló la helenalina y otras seis sustancias relacionadas a las que se dio el nombre de mexicaninas, por provenir de la especie *mexicanum* y se les distinguió con las letras A, C, D, E, H e I (LXIV-LXIX). Las estructuras de las mexicaninas B ($C_{17}H_{20}O_5$), F ($C_{14}H_{16}O_3$) y G ($C_{17}H_{22}O_5$) aisladas de *Helenium mexicanum* aún no se han publicado.¹⁷⁴ La *Hymenoxys odorata* es una planta también tóxica para el ganado; afecta principalmente a los carneros y cabras.

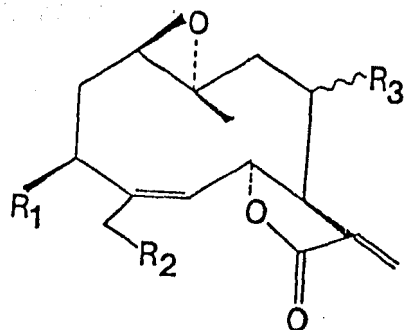
Las LST aisladas de esta planta son, entre otras, la himenovina, la odoratina y la himenólida.^{5,100-102} La tenulina (LXIII) es una LST constituyente de *Helenium amarum* que también imparte sabor amargo a la leche después de la administración oral a la vaca.⁵

Al hacer una relación estructura-actividad, se encuentra que la actividad biológica de las LST puede deberse, también en este caso, a la doble ligadura exocíclica conjugada con el carbonilo de la lactona o al menos es un requerimiento esencial para dicha actividad.

El mecanismo de la actividad biológica de las LST puede considerarse como un ataque nucleofílico, de los grupos sulfhidrilo o amino de biomoléculas esenciales, a la doble ligadura exocíclica y/o a la ciclopentenona provocando una alteración en el sistema considerado.^{5,100-102}

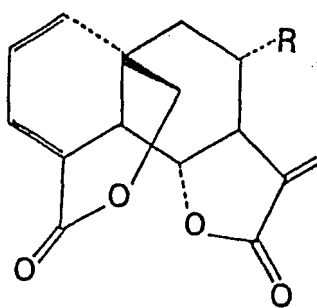


LIV annuitrina

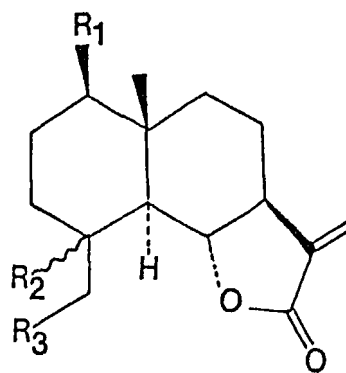


LV heliangina

$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \beta\text{-OTig.}$

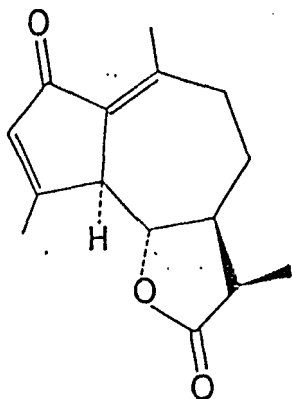


LVI vernolepina

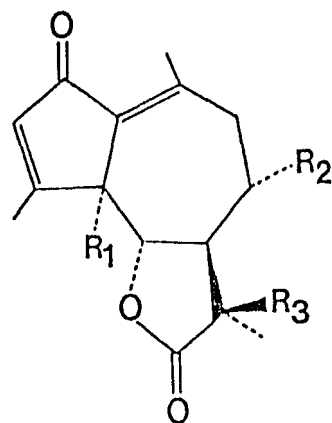


LVII arbusculina A

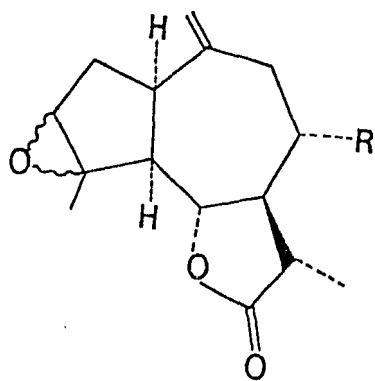
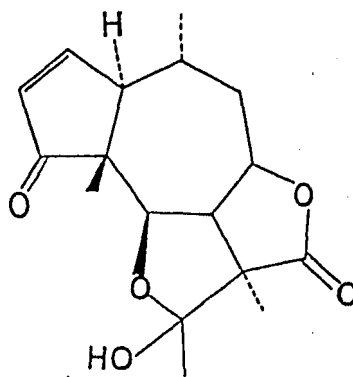
Lactonas sesquiterpénicas de diversos géneros.



LVIII achilina

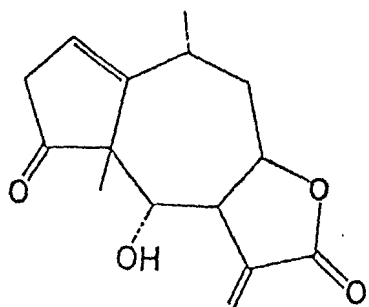
LX matricarina $R_1=R_3=H$; $R_2=OAc$

LIX desacetoxi matricarina

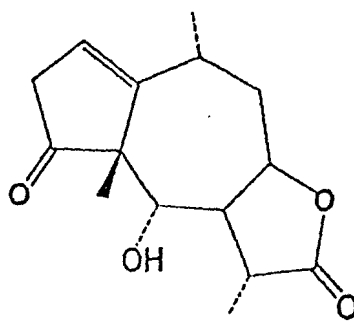
 $R_1 = R_2 = R_3 = H$ LXI viscidulina B; $R = OAc$ LXII viscidulina C; $R = OH$ 

LXIII tenulina

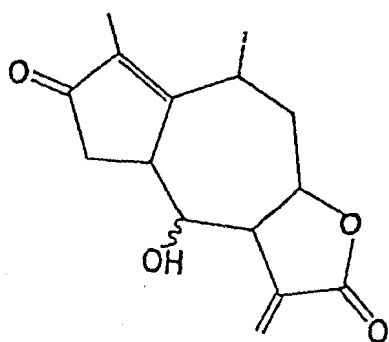
Estructuras de lactonas sesquiterpénicas.



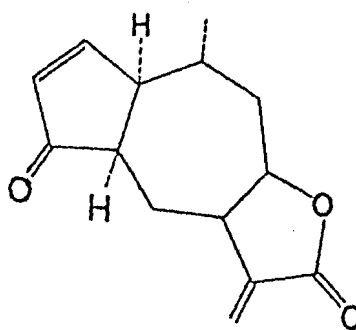
LXIV mexicanina A



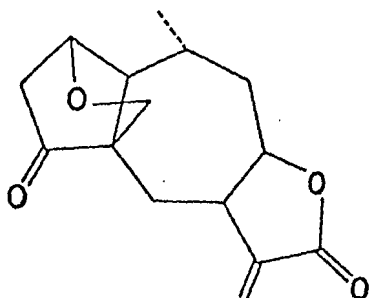
LXV mexicanina C



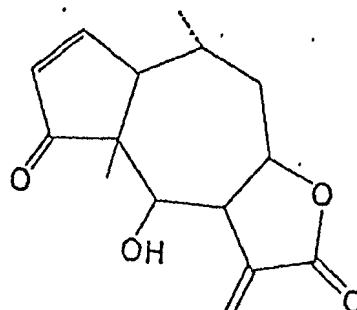
LXVI mexicanina D



LXVII mexicanina E



LXVIII mexicanina H



LXIX mexicanina I

Estructuras de lactonas sesquiterpénicas de *Helenium mexicanum*.

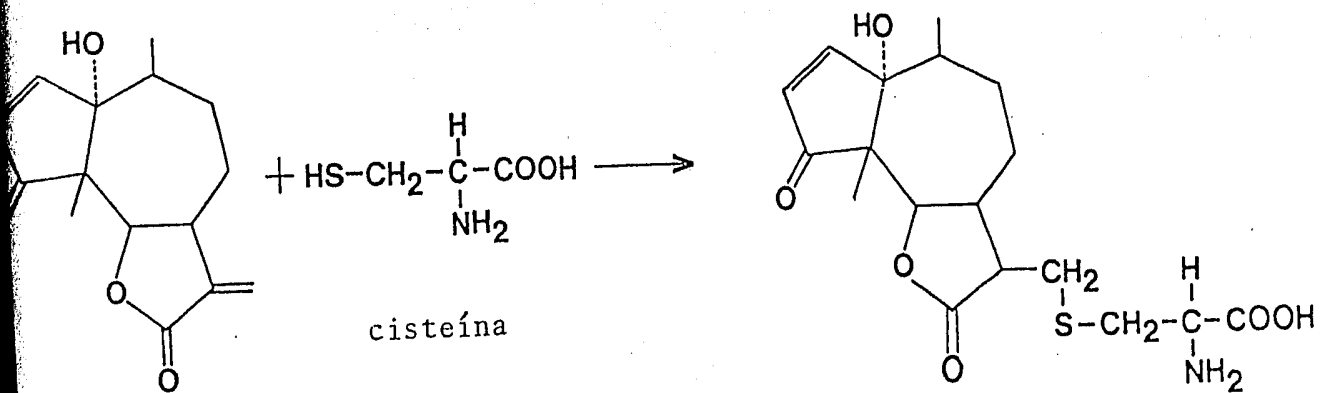
III. RESUMEN

Los análisis de un gran número de LST que presentan propiedades inhibitorias del crecimiento, indican que la variación de la configuración tiene una participación mínima. Los principales requerimientos para la actividad biológica de estos compuestos son:

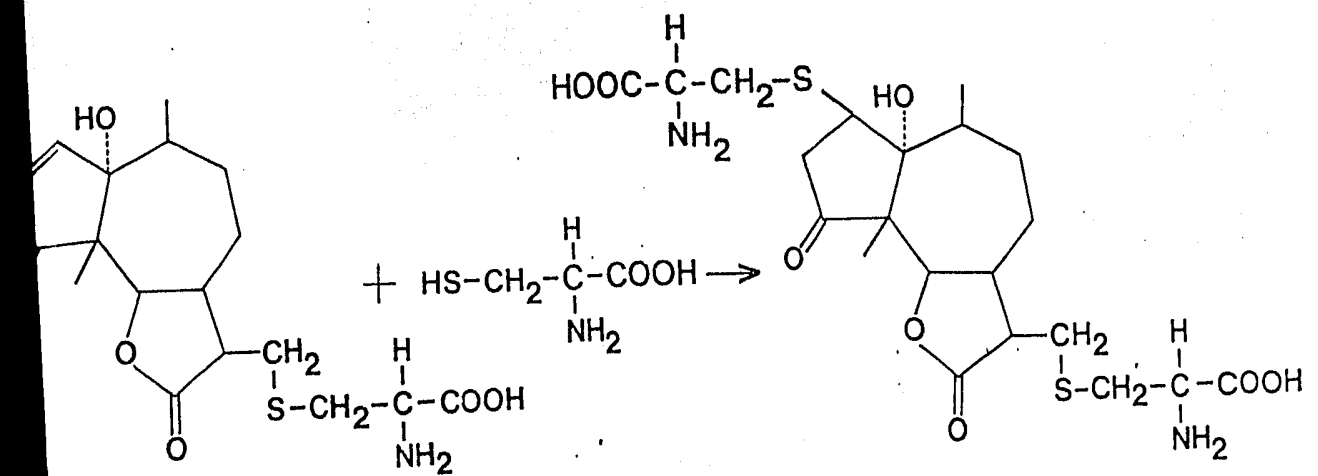
1. Es indispensable la presencia de un metileno-exocíclico conjugado con una γ -lactona.
2. La presencia de algunos otros grupos funcionales tales como: un epóxido, un átomo de cloro, una cetona insaturada o un O-acilo adyacente al metileno exocíclico de la γ -lactona, aumentan la reactividad de la conjugación de la lactona sesquiterpénica hacia los grupos nucleofílicos biológicos.

Como se ha demostrado en numerosos estudios, la acción inhibitoria de las LST resulta de la presencia de un grupo funcional altamente electrofílico (metileno-exocíclico), por medio del cual se realizan alquilaciones selectivas por una rápida reacción de adición del tipo Michael sobre las proteínas sulfuradas, específicamente de los grupos tiol o sulfhidrilo en preferencia a otros grupos nucleofílicos.^{5, 18, 24, 39, 50, 58-74}

Reacción de Michael



partenina



CONCLUSION

Las LST tienen diferentes acciones sobre los sistemas biológicos muy relevantes y sorprendentemente variadas en los campos de la medicina, la agricultura, la farmacología, la botánica y quizás otros muchos campos más que ahora se desconocen.

En el Instituto de Química predomina la investigación en productos naturales (estudio fitoquímico principalmente) sobre otras especialidades de la química y tal vez esto se deba, además de a la tradición mexicana y a la gran riqueza y variedad de sus plantas, al enorme interés que en los últimos años ha despertado la actividad biológica de las LST. La investigación de las LST se realiza ya no sólo como ciencia básica sino también como ciencia aplicada y se comienza a probar, en nuestro país, la actividad biológica para, con base en su conocimiento, aprovechar o anular su acción según el caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Romo de Vivar, A., *Ciencia*, 1981, Vol. 32, págs. 163-189.
2. Fisher, Oliver y Fisher, *Prog. Nat. Prod.*, 1979, Vol. 38, pág. 48.
3. Mabry y Gill, Academic New York, N.Y., 1979, págs. 501 a 527.
4. Domínguez, X. A., Academic, London Engl., 1977, págs. 487-502.
5. Rodríguez, Towers y Mitchell, *Phytochemistry*, 1976, Vol. 15, págs. 1573 a 1580.
6. Rodríguez, E., *Revista Latinoamericana de Química*, 1977, Vol. 8, págs. 56 a 62.
7. Pettit, G. R., *Biosynthetic Products for Cancer Chemotherapy*, New York, Plenum Press, 1977, Vol. 1, págs. 61 a 87.
8. Hartwell, Y. L., *Cancer Treat.*, 1976, Vol. 60, pág. 1031.
9. Asakawa, Y., Mitsuda, R., Toyota, M., Hattori, S., Ourisson, G., *Phytochemistry*, 1981, Vol. 20, págs. 2187 a 2194.
10. Mitchell, J. C., Fritig, B., Towers, G. H. N., *Journal Invest. Dermatol.*, Vol. 54, págs. 233 a 239, 1970.
11. Asakawa, Y., Ourisson, G., Aratani, T., *Tetrahedron Letters*, 1975, pág. 3957.
12. Asakawa, Y., Muller, J. C., Ourisson, G., Foussereau, J., Ducamps, G., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1976, pág. 1465.
13. Asakawa, Y., Toyota, M., Takemoto, T., Surei, C., *Phytochemistry*, 1979, Vol. 18, págs. 1007 a 1010.
14. Ohta, Y., Andersen, N. H., Liu, *Tetrahedron*, 1977, Vol. 33.

pág. 617.

15. Benesová, V., Samek., Z., Vasicková, S., Collect, Czech. Chem. Comun., 1975, Vol. 40, pág. 1966.
16. Lee, K-H., "Program of the 16th National Medicinal Chemistry Symposium", Am. Chem. Soc. Kalamazoo, Mich., 1978, págs. 44-58.
17. Waddell, T. G., Austin, A. M., Cochran, J. W., Gerharti, K. G., Hall, I. A., Lee, K-H., J. Pharm. Sci., 1979, 68, págs. 715-718.
18. Hall, I. A., Lee, K-H., Mar, E. C., Starnes, C. O., Waddell, T. G., J. Med. Chem., 1977, 20, 333-337.
19. Lee, K-H., Hall, I. A., Mar. E. C., Starner, C. O., Gebaly, S. A., Waddell, T. G., Hadgraft, C. G., Science, 1977, 4, págs. 533-536.
20. Tellez-Martínez, J., Tabaoda, J., González-Diddi, M., Arch. Invest. Med., 1980, 11, págs. 435-443.
21. Lee, K-H., Ibuka, T., Huang, H-C., Harris, D. L., J. Pharm. Sci., 1975, 64, págs. 1077-1078.
22. Lee, K-H, Wu, Y. S., Hall, I. A., J. Med. Chem., 1977, 20, págs. 911-914.
23. Lee, K-H., Kimura, T., Haruna, M., Mc Pahil, A. T., Onan, K. D., Huang, H-C., Phytochemistry, 1977, 16, págs. 1068-1070.
24. Hall, I. A., Lee, K-H., Starnes, C. O., Eigebaly, S. A., Ibuka, T., Wu, Y. S., Kimura, T., Haruna, M., J. Pharm. Sci., 1978, 67, 1235-1239.
25. Lee, K-H., Imakura, Y., Sims, D., J. Pharm. Sci., 1976, 65, págs. 1410-1411.
26. Hall, I. A., Lee, K-H., Okano, M., Sims, D., Ibuka, T., Liou,

- Y. F., Imakura, Y., J. Pharm. Sci., 1981, 10, págs. 1147-1150.
27. Lee, K-H., Imakura, Y., Sims, D., Mc Phail, A. T., Onan, K. D., J. C. S. Chem. Comm., 1976, 341-343.
28. Mew, D., Balza, F., Towers, G. H. N., Levy, J. G., Planta Med. 1982, 45, 23-27.
29. Lee, K-H., Haruna, M., Huang, H-C., Wu, Y-S., Hall, I. A., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1194-1195.
30. Lee, K-H., Ibuka, T., Sims, D., Muraoka, O., Kiyakawa, H., Hall, I. A., Kim, H. L., J. Med. Chem., 1981, 24, 924-927.
31. Imakura, Y., Lee, K-H., Sims, D., Hall, I. A., J. Pharm. Sci. 1978, 67, 1228-1230.
32. Van, A. C. H., Vermeulen, N. M., Potgieter, D. J., S. Afr. J. Sci., 1979, 75, 84-85.
33. Walachy, K. J., Diss. Abstr, Int. B., 1980, 41, 1371-1372.
34. Van, A. C. H., Potgieter, D. J., Vermeulen, N. M., S. Afr. J. Sci., 1982, 78, 125-127.
35. Hall, I. A., Lee, K-H., Eigebaly, S. A., J. Pharm. Sci., 1978, 67, 552.
36. Woynarowski, J. J., Beerman, T. A., Konopa, J., Biochem. Pharmacol, 1981, 30, 3005-3007.
37. Woynarowski, J., Konopa, J., Mol. Pharmacol, 1981, 19, 97-102.
38. Kim. K., Res. Commun. Chem. Phatol. Pharmacol, 1980, 28, 189-192.
39. Hladon, B., Bobkiewicz, T., Drozd, B., Arch. Immunol. Ther. Exp., 1977, 25, 243-251.

40. Klimek, D., Whimiel, J., Baer, W., Arch. Immunol. Ther. Exp. 1981, 29, 195-203.
41. Baer, W., Chmiel, J., Klimek, D., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Tox., 1983, 21. 41-66.
42. Liou, Y., Hall, I. A., Lee, K-H., y col., Biochem. Biophys. Acta., 1983, 739, 190-196.
43. González, A. G., Alonso, G., Boada, J. N., Feria, M., Planta Médica, 1978, 33, 356-359.
44. González, A. G., Bermejo, J., Amaro, J. M., Massanet, G. M., Darias, V., Alonso, G., "24th Abst: Int. Congress for Research on Medic. Plants", Munich, 1976.
45. González, A. G., Darias, V., Alonso, G., "36th Abst: Int. Congress of Pharm. Sci.", 1976.
46. González, A.G., Darias, V., Alonso, G., Estevez, E., Planta Médica; 1980, 40, 179-184.
47. Valdés, R., Córdoba, F., Agents. Actions., 1975, 5, 64-68.
48. Picman, A. C., Elliot, R. H., Towers, G. H. N., Can. J. Zool., 1981, 59, 285-292.
49. Hall, I. A., Lee, K-H., Starnes, C. O., Sumida, Y., Wu, R., Waddell, T. G., Cohran, J. W., J. Pharm. Sci., 1979, 5, 537-542.
50. Hall, I. A., Starnes, C. O., Lee, K. H., Waddell, T. G., J. Pharm. Sci., 1980, 69, 537-543.
51. Hall, I. A., Lee, K-H., Starnes, C. O., Muraoka, O., Sumida, Y., Waddell, T. G., J. Pharm. Sci., 1980, 69, 694-697.
52. Hladon, B., Drozd, B., Holub, M., Szafarek, Pl. Klimaszewska, O., Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1978, 30, 611-620.

53. Hladon, B., Twardowski, T., Pol. J. Pharmacol. Pharm. Sci., 1979, 31, 35-43.
54. Lee, K-H., Cowherd, C., Wolo, M., J. Pharm. Sci., 1975, 64, 1572.
55. Le Quesne, P. W., Levery, S., Menachery, M., Brennan, T. F., Raffauf, R., J. C. S., Perkins Trans, 1978, 1572-1580.
56. Imakura, Y., Lee, K-H., Sims, D., Wu, R-V., Hall, I. A., Furukawa, H., Itoigawa, W., J. Pharm. Sci., 1980, 69, 1044-1049.
57. Tyson, R. L., Chang, C-J., Mc Lughlin, J. L., Aynehchi, Y., Casady, J. M., Experientia, 1981, 37, 441-442.
58. Lants, C. H., Larner, J. Schubert, R. M., Howie, G. A., Cancer Biochem. Biophys., 1976, 1, 229-238.
59. a) Spring, O., Kupka, J., Maier, B., Hager, A., Z. Naturforsch. C., 1982, 37C (11-12), págs. 1087-1091.
b) Spring, O., Hager Achim, *Planta*, 1982, Vol. 156, No. 5, págs. 433-440.
60. Gill, Barteczch, I., Dembinska-Migas, W., Zielinzka, S. M., Herba Pol., 1981, 27, 341-346.
61. Karaivanova, M., Popov, D., Naydenova, E., Dryanovska, N. L., Probl. Farm., 1980, 8, 17-25.
62. Lee, K-H., Ibuka, T., Wu, R-Y., Geissman, T. A., *Phytochemistry*, 1977, 16, 1177-1181.
63. Vanhaelen-Fastre, R., Vanhaelen, M., *Planta Med.*, 1976, 2, págs. 179-189.
64. Norman, J. O., Johnson, J. H., Pollenhauer, H. H., Meola, S. M., *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1976, 9, 535-539.

65. Marayama, m., Omura, S., *Phytochemistry*, 1977, 16, 782.
66. Calzada, J., Ciccio, J., Echandi, G., *Phytochemistry*, 1980, 19, 967.
67. Ito, K., Sakakibara, Y., Haruna, M., Lee, K-H., *Chem. Letters* 1979, 1469.
68. Ito, K., SAkakibara, Y., Haruna, M., *Chem. Letters*, 1979, 1473.
69. Ito, K., Sakakibara, Y., Haruna, M., *Chem. Letters*, 1979, 1503.
70. Haruna, M., Kato, M., Ito, K., Nikai, T., Sugigara, H., Murata, H., *Phytochemistry*, 1981, 20, 2583-2587.
71. Jones, D. H., Kim. H. L., *Res. Commun. Chem. Parthol, Pharmacol*, 1981, 34, 161-164.
72. Picman, A. K., *Diss. Abstr. Int. B.*, 1981, 42, 2187.
73. Vichnewski, W., Sarti, S. J., Gilbert, B., Herz, W., *Phytochemistry*, 1976, 15, págs. 191-193.
74. Rodríguez, E., "Guayule, reencuentro en el desierto", 2a. Ed., Conacyt, México, 1980, págs. 163-172.
75. Evans, J. F., Schmidt, R. J. *Planta Médica*, 1980, 38, 284 - 316.
76. Sohi, A. D., Tiwari, V. D., Lonkar, D. A., Rangachar, S. K., Nagasampagi, B. A., *Contact Dermatitis*, 1979, 5, págs. 133-136.
77. Picman, A. K., Towers, G. H. N., *Phytochemistry*, 1980, 19, 2206-2207.
78. Krishnamurthy, K., *Pesticides*, 1976, 10, 33-35.
79. Rodríguez, E., Dillon, M. O., Mabry, T. J., Towrs, G. H. N., Mitchell, J. C., *Experientia*, 1976, 32, 236-237.

80. Towers, G. H. N., Mitchell, J. C., Rodríguez, E., Subba, Rao, P. V., Benet, F. D., Biochemical Reviews, 1977, India.
81. Lonkar, A., Nagaampagi, B. A., Narayanan, C. R., Landge, A. B., Sawaikar, D. D., Contac Dermatitis, 1976, 2, págs. 151-154.
82. Rodríguez, E., Epstein, W., Mitchell, J. C., Contac Dermatitis, 1977, 3, 155-162.
83. Rodríguez, E., J. Nat. Prod., 1979, 42, 701.
84. Rodríguez, E., Rev. Latinoamer, Quím., 1978, 9, 125-131.
85. Picman, A. K., Picman, J., Towers, G. H. N., Contact Dermatitis, 1982, 5, 294-301.
86. Roed-Petersen, J., Hjorth, N., Contact Dermatitis, 1976, 2, págs. 125-131.
87. Epstein, W., Reynolds, G., Rodríguez, E., Archives of Dermatology, 1980, 116, 59-60.
88. Picman, A. K., Rodríguez, E., Towers, G. H. N., Chem.-Biol., Interactions, 1979, 28, 83-89.
89. Roitt, I., "Essential Immunology". 3rd. edition, Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1977.
90. Schlewer, G., Stampf, J-L., Benezra, C., Canadian J. Biochemistry, 1978, 56, 153-157.
91. Stampf, J-L., Schlewer, G., Ducombs, G., Fousereau, J., Benezra, C., Br. J. Dermatol., 1978, 99, 163-169.
92. Subba, R. P. V., Mangala, A., Towers, G. H. N., Rodríguez, E. Contact Dermatitis, 1978, 4, 199-203.
93. Bleumink, W., Mitchell, J. C., Geissmann, T. A., Towers, G. H. N., Contact Dermatitis, 1976, 2, 81-88.

94. Stapf, J-L., Benezra, C., Klecak, G., y col., Contact Dermatitis, 1982, 8, 16-24.
95. Burnett, W. C., Jones, S. B., Mabry, T. J., (Harborne, J. B., Ed.), Biochemical Aspects of Plant and Animal Coevolution, New York, Academic Press Inc., 1978, págs. 233-257.
96. Herz, W., (Keeler, R.F., Van K., James, L. F., Eds.), Effect of poisonous plants on livestock, New York, Academic Press Inc., 1978, págs. 487-497.
97. Eyre, P., Burka, J. F., Vet. Pharmacol. Therap., 1978, 1, 97-109.
98. Steel, B. G., Witzel, D. A., Blanks, A., Am. Vet. Res., 1978, 37, págs. 1383-1386.
99. Witzel, D.A., Ivie, G.M., Dollahiste, J. W., J. Am. Vet. Res. 1976, 37, 859-861.
100. Witzel, D. A., Ivie, G. W., Vet. Phatol, 1978, 14, 73-78.
101. Rerry, M. K., Kim. H. L., y col., Res. Commun. Chem. Phatol. Pharm., 1981, 31, 181-184.
102. Rowe, L. D., Kim, H. L., Camp. B. J., Am. J. Vet. Res., 1980, 41, 484-486.
103. Elissalde, M. H., Ivie, G. W., Rowe, L. D., Elissalde, G. S. Am. J. Vet. Res., 1983, 44, 1894-1897.
104. Kanchan, S. D., Jayachandra, Plant Soil, 1980, 55, 61-75.
105. Asakawa, Y., Toyota, M., Takemoto, T. Planta Méd., 1980, 39, 233.
106. Asakawa, Y., Toyota, M., Takemoto, T., Phytochemistry, 1979, 18, 285.
107. Spring, O., Albert, K., Grandmann, W., Phytochemistry, 1981,

20, 1883.

108. Spring, O., Hager, A., *Planta*, 1982, 156, 433-440.
109. Bohlman, F., Jakupovic, J., Dhar, A. K., King, R. M., Robinson, H., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1081-1083.
110. Bohlmann, F., Zdero, C., Robinson, H., Harol, K., Robert, M., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1631-1634.
111. Herz, W., Gage, D., Kumar, N., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1601-4.
112. Segal, R., Sokoloff, S., Haruna, B., Zaitschek, D. V., Lichtenberg, D., *Phytochemistry*, 1977, 16, 1237-1241.
113. Romo de Vivar, A., Velázquez, F., Zetina, C., *Rev. Latinoamericana. Quím.*, 1977, 8, 127.
114. Bohlmann, F., Ziesche, J., King, R. M., Robinson, H., *Phytochemistry*, 1981, 20, 751-756.
115. Ciccio, J. F., Calzada, J., *Phytochemistry*, 1981, 20, 517.
116. Bohlman, F., Zdero, C., *Phytochemistry*, 1977, 16, 1065-1068.
117. Herz, W., Kumar, N., *Phytochemistry*, 1980, 19, 593.
118. Quijano, L., Calderón, J. S., Gómez, F., Ríos, T., *Phytochemistry*, 1979, 18, 843.
119. González, A. G., Bermejo, J., Toledo, F., Danza, L. R., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1985.
120. González, A. G., Bermejo, J., y col., *Phytochemistry*, 1978, 17, 955.
121. Rustaiyan, A., Niknejad, A., Zdero., C., Bohlman, F., *Phytochemistry*, 1981, 20, 2427-2429.
122. Bohlmann, F., Gupta, R., *Phytochemistry*, 1981, 20, 2773-2775.
123. Bohlmann, F., Zdero, C., Jaupovic, J., *Phytochemistry*, 1981, 20, 2239.

124. Bohlmann, F., Czerson, H., *Phytochemistry*, 1978, 17, 568.
125. Bohlmann, F., Czerson, H., *Phytochemistry*, 1978, 17, 1190.
126. Rustaiyan, A., Nazarians, L., Bohlmann, F., *Phytochemistry*, 1980, 19, 1230, 1232.
127. Bohlmann, F., Manhata, P. K., Suwita, A., Natu, A. A., Zder, C., Borner, W., *Phytochemistry*, 1977, 16, 197-1981.
128. Bohlman, F., Suwita, A., King, R. M., Robinson, H., *Phytochemistry*, 1980, 19, 1223.
129. Nkajima, S., Kawazu, K., *Heterocycles*, 1978, 10, 117.
130. Takahashi, T., Ichimura, T., Murae, T., *Chem. Letters*, 1978, 1335.
131. Takahashi, T., Ichimura, T., Murae, T., *Chem. Farm. Bull.*, 1979, 27, 2539.
132. Herz, W., Groote, B., Murai, R., Kumar, N., Blount, J. F., *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 2784.
133. Herz, W., Govindan, S., Blount, J., *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 2299.
134. Herz, W., Murai, R., Govinda, S., *Phytochemistry*, 1979, 18, pág. 1337.
135. Herz, W., Sharma, R., *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 1015-1021.
136. Herz, W., Govindan, S., Kumar, N., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1343.
137. Herz, W., Kumar, N., Blount, J., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 489-493.
138. Herz, W., Kalyanaraman, P., Ramakrishnan, R., *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2264-2266.
139. Herz, W., Groote, R., Murari, R., *J. Org. Chem.*, 1979, 43, 3559.

140. Bohlmann, F., Zdero, C., *Phytochemistry*, 1982, 21, 1679-1691.
141. Herz, W., Kumar, N., *Phytochemistry*, 1981, 20, 99-104.
142. Bohlmann, F., Dutta, L., *Phytochemistry*, 1979, 18, 676.
143. Herz, W., Kumar, N., *Phytochemistry*, 1981, 20, 93.
144. Ohno, N., Mabry, T. J., *Phytochemistry*, 1979, 18, 1003-1006.
145. Ohno, N., Mabry, T. J., *Phytochemistry*, 1980, 19, 609-614.
146. Herz, W., Kumar, N., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1339-1341.
147. Herz, W., Groote, R. D., *Phytochemistry*, 1977, 16, 1307-1308.
148. Herz, W., Govindan, S. V., Bierner, M. W., Blount, J. F., *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 493-497.
149. Bohlmann, F., Mahanta, P. K., Jakupovic, J., Rastogi, R. C. Natu., A. A., *Phytochemistry*, 1978, 17, 1165.
150. Bohlmann, F., Zdero, C., *Phytochemistry*, 1977, 16, 1243-45.
151. Ito, K., Iida, T., *Phytochemistry*, 1981, 20, 271-273.
152. Martínez, R., Ayamante, I., Núñez, J., Romo de Vivar, A., *Phytochemistry*, 1979, 18, 1527.
153. Bohlmann, F., Muller, L., King., R. M., Robinson, H., *Phytochemistry*, 1981, 20, 1149-1151.
154. Quijano, L., Bloomenstiel, D., Fisher, N. H., *Phytochemistry*, 1979, 18, 1529.
155. Rodríguez-Hahn, L., Jiménez, M., Oliveros, M., Díaz, E., *Rev. Latinoamer. Quím.*, 1977, 8, 161.
156. Bohlmann, F., Grenz, M., *Phytochemistry*, 1979, 18, 334-335.
157. Bohlmann, F., Zdero, C., Robinson, H., Harol, K., Robert, M. *Phytochemistry*, 1981, 20, 2029-2030.
158. Herz, W., Govindan, S., *Phytochemistry*, 1980, 19, 1234-1236.
159. Quijano, L., Romo de Vivar, A., Ríos, T., *Phytochemistry*,

- 1979, 18, 1745.
160. Baruah, N. C., Sharma, R. P., Mudhusudanan, K. P., Thyagarajan, G., Herz, W., Murai, R., *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1831-1834.
161. Vichnewski, W., Calligari, L. J. N., Dos Santos, F., Herz, W., *Phytochemistry*, 1976, 15, 1775-1776.
162. Guerrero, C., Santana, M., Romo, J., *Rev. Latinoamer. Quím.* 1976, 17, 41.
163. Romo de Vivar, A., Guerrero, C., Díaz, E., Bratoeff, E. A., Jiménez, L., *Phytochemistry*, 1976, 15, 525-527.
164. Bohlmann, F., Zdero, C., *Phytochemistry*, 1981, 20, 2429.
165. Kisiel, W., *Phytochemistry*, 1978, 17, 1059.
166. Rodríguez, E., *Plant Resistance to Insects*. American Chemical Society. Washington, D.C., 1983.
167. Geissman & Crout, *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, San Francisco, California, Freeman, Cooper & Company, 1969, págs. 281 a 285.
168. Rodríguez, E. et al, Application of high-performance liquid chromatography for analysis and isolation of sesquiterpene lactones. *J. Chromatography*, 1983, Vol. 265 (1), págs. 97 a 104.
169. Geissman, T. A., *Phytochemistry*, 1977, Vol. 16, pág. 1177.
170. Romo de Vivar, A., *Revista Latinoamericana de Química*, 1977, Vol. 8, págs. 63 a 74.
171. Y. Yoke, Marchand, F. et al, *Biochemical Systematics and Ecology*, 1984, Vol. 12, No. 3, págs. 285-286.
172. Jaroslav Picman and Anna Picman, *Biochemical Systematics and*

Ecology, Vol. 12, No. 3, págs. 287-292, 1984.

173. Eloy Rodríguez, comunicación personal.

174. A. Romo de Vivar, comunicación personal.